

? TYPE 3701479/full from 347
347 3701479
JAPIO
(c) 2004 JPO & JAPIO. All rights reserved.

03701479 **Image available**
THIAZOLIDINE DERIVATIVE

Pub. No.: 04-066579 [JP 4066579 A]
Published: March 02, 1992 (19920302)
Inventor: NIIGATA KUNIHIRO
TAKAHASHI TAKUMI
IWAOKA KIYOSHI
YONEDA TAKASHI
NOSHIRO OSAMU
KOIKE REIKO

Applicant: YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD [000667] (A Japanese Company or Corporation), JP (Japan)
Application No.: 02-176955 [JP 90176955]
Filed: July 04, 1990 (19900704)
International Class: [5] C07D-277/34; C07D-277/54; A61K-031/425
JAPIO Class: 14.1 (ORGANIC CHEMISTRY -- Organic Compounds); 14.4 (ORGANIC CHEMISTRY -- Medicine)
Journal: Section: C, Section No. 953, Vol. 16, No. 273, Pg. 5, June 18, 1992 (19920618)

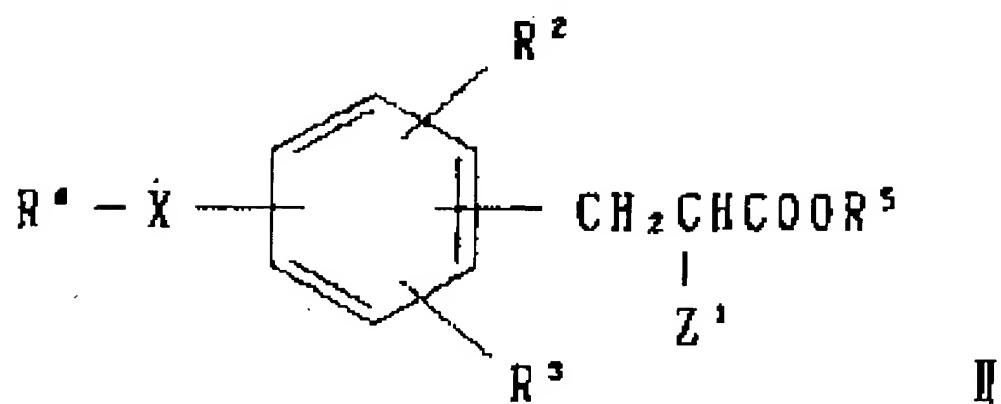
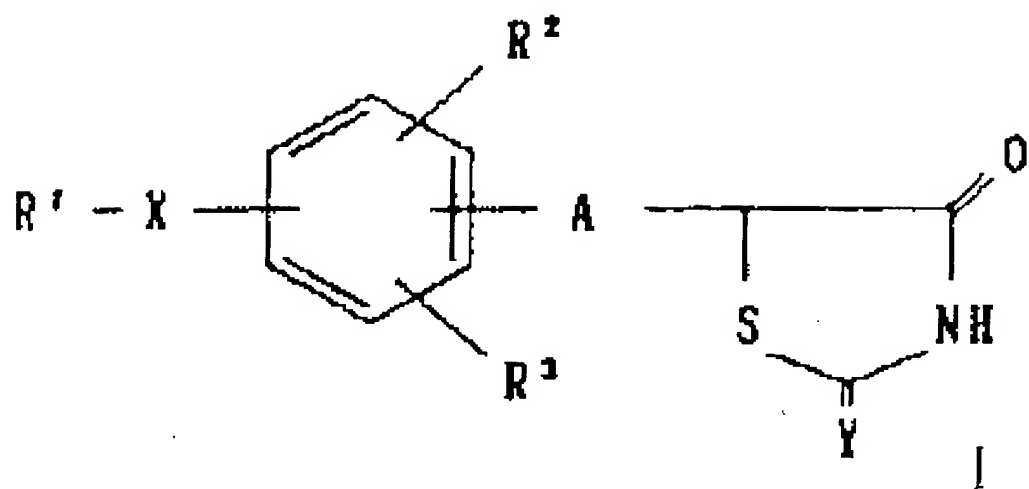
ABSTRACT

NEW MATERIAL: A compound shown by formula I (R(sup 1) is H, (halogen-substituted) alkyl or (substituted) aryl; alkylene; X is S, sulfinyl or sulfonyl; Y is O or imino; when R(sup 1) is H, X is S).

EXAMPLE: 5-(p-(Decylthio)benzyl)thiazolidine-2,4-dione.

USE: A blood sugar lowering agent having a little side effects.

PREPARATION: A compound shown by formula II (R(sup 4) is R(sup 1) except H; Z(sup 1) is halogen; R(sup 5) is H.



by formula III.

⑫ 公開特許公報(A) 平4-66579

⑤Int.Cl.⁵ C 07 D 277/34 識別記号 庁内整理番号 ④公開 平成4年(1992)3月2日
 277/54 9164-4C
 // A 61 K 31/425 ADP 9164-4C
 7475-4C
 審査請求 未請求 請求項の数 1 (全15頁)

⑭発明の名称 チアゾリジン誘導体

⑮特 願 平2-176955

⑯出 願 平2(1990)7月4日

⑰発明者 新 形 邦 宏 埼玉県上尾市中分2丁目287
 ⑰発明者 高 橋 工 茨城県つくば市二の宮2丁目5番地の9
 ⑰発明者 岩 岡 清 茨城県つくば市二の宮2丁目5番地の9
 ⑰発明者 米 田 隆 茨城県つくば市並木3丁目22番地の7
 ⑰発明者 野 城 修 茨城県龍ケ崎市長山6丁目15番地の9
 ⑰発明者 小 池 礼 子 茨城県新治郡千代田村下稲吉1456
 ⑰出願人 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
 ⑰代理人 弁理士 長井 省三 外1名

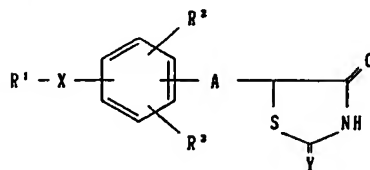
明 細 書

1. 発明の名称

チアゾリジン誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中の記号は以下の意味を有する。)

R¹ : 水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基又は置換若しくは非置換のアリール基。

R² 及び R³ : 同一又は異って、水素原子又はハロゲン原子。

A : 低級アルキレン基。

X : 硫黄原子、スルフィニル基、又はスルホニル基。

Y : 酸素原子又はイミノ基。

但し R¹ が水素原子のとき X は硫黄原子を意味する。))

で示されるチアゾリジン誘導体又はその塩。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、医薬殊に血糖低下剤として有用な新規チアゾリジン誘導体及びその塩に関する。

(従来技術)

現在、糖尿病の治療剤として临床上使用されている合成血糖低下剤はスルホニルウレア剤とビグアナイド剤である。しかし、ビグアナイド剤は、乳酸アシドーシスを惹起するので、その適応に制限があり、稀にしか用いられていない。一方、スルホニルウレア剤は、血糖低下作用が確実に副作用も非常に少いが、ときとして低血糖症をひきおこすことがあり、使用に当り充分な注意を払う必要があった。

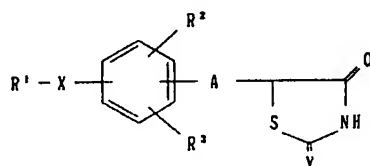
従来より、スルホニルウレア剤に代る血糖低下剤の開発研究が種々試みられてきたが、そのほとんどは消え、実用化されるに至ったものはない。

近年に至り、末梢組織におけるインスリン感受性を高めて血糖低下作用を示すインスリン感受性増強剤が、上記合成血糖低下剤に代りうるものとして注目されている。

しかし、これまでのインスリン感受性増強剤は作用が弱いあるいは副作用があるなど未だ満足すべき状態ではなく、より強力に副作用の少ない薬剤の開発が要望されている。

(課題を解決するための手段)

そこで、本発明者らは、種々の化合物を創製し、スクリーニングを進めてきた結果、下記一般式(1)で示されるチアゾリジン誘導体がインスリン感受性増強作用に基づく優れた血糖低下作用を有し臨床目的を達成しうるものであることを知見して本発明を完成させるに至った。



ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル(アミル)基、イソペンチル基、tert-ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1,1-ジメチルペンチル基、1,2-ジメチルペンチル基、1,3-ジメチルペンチル基、1,4-ジメチルペンチル基、2,2-ジメチルペンチル基、2,3-ジメチルペンチル基、2,4-ジメチルペンチル基、3,3-ジメチルペンチル基、3,4-ジメチルペンチル基、1-エチルペンチル

(式中の記号は以下の意味を有する。)

R¹ : 水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基又は置換もしくは非置換のアリール基。

R² 及び R³ : 同一又は異なって、水素原子又はハロゲン原子。

A : 低級アルキレン基。

X : 硫黄原子、スルフィニル基、又はスルホニル基。

Y : 酸素原子又はイミノ基。

但し R¹ が水素原子のとき X は硫黄原子を意味する。)

すなわち、本発明は上記一般式(1)で示される化合物を^{又はその塩}その構成とし、その提供を目的とする。

以下に本発明化合物につき詳述する。

本明細書において、「ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基」は「アルキル基」及び「ハロゲン原子で置換されたアルキル基」の双方を意味し、「アルキル基」としては具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、

2-エチルペンチル基、3-エチルペンチル基、1,1,2-トリメチルブチル基、1,1,3-トリメチルブチル基、1,2,2-トリメチルブチル基、2,2,3-トリメチルブチル基、1-エチル-1-メチルブチル基、1-エチル-2-メチルブチル基、1-エチル-3-メチルブチル基、1-プロピルブチル基、1-イソプロピルブチル基、オクチル基、6-メチルヘプチル基、ノニル基、7-メチルオクチル基、デシル基、8-メチルノニル基等の直鎖または分枝状のアルキル基が挙げられる。

また、本発明化合物(1)の R¹、R²、R³ が示す「ハロゲン原子」として、フッ素原子、塩素原子、臭素原子などが挙げられ、従って、上記「ハロゲン原子で置換されたアルキル基」は、上記「アルキル基」の具体的基の任意の水素原子が1個ないし全てこれらのハロゲン原子で置換された基を意味する。

また、「アリール基」としては、フェニル基、ナフチル基などの芳香族炭化水素基が挙げられ、

この「アリール基」に置換していてもよい置換基としては、低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノ若しくは低級アルキルアミノ基などが挙げられる。これらの置換基は同一又は異って1乃至3個芳香環に置換していてもよい。また、ここに「低級」とは炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味し、従って「低級アルキル基」は上記「アルキル基」のうち、炭素数が1乃至6個のものが挙げられる。「シアノ置換低級アルキル基」は、この「低級アルキル基」の具体的基の任意の水素原子がシアノ基で置換した基を意味する。また、「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1個又は2個が上記「低級アルキル基」の具体的基でモノ置換されたものと及び同一又は異った基でジ置換されたものを意味する。

Aが示す「低級アルキレン基」としては、具体的にはメチレン基、エチレン基、メチルメチレン基、トリメチレン基、1-メチルエチレン基、2-

メチルエチレン基、エチルメチレン基、テトラメチレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、3-メチルトリメチレン基、1-エチルエチレン基、2-エチルエチレン基、プロピルメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基など炭素数1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキレン基が挙げられる。

本発明化合物(1)は不斉炭素原子を有しており、その存在に基づく異性体が存在する。本発明は立体異性体の単離されたものあるいはその混合物が含まれる。

本発明化合物(1)は、チアゾリジン環に酸性窒素を有しているため塩基との塩を形成しうる。本発明には化合物(1)の塩も含まれるものであり、そのような塩としてはナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムなどの金属との塩、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロ

ヘキシルアミンなどの有機塩基との塩、リジン、オルニチンなどのアミノ酸との塩などが挙げられる。

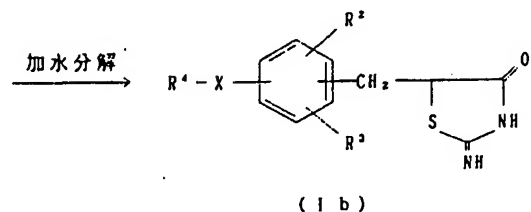
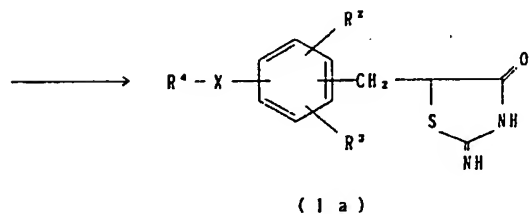
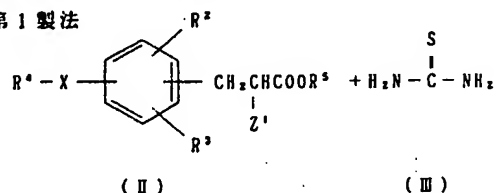
また、R¹がアミノ置換アリール基であるときなど置換基の種類によっては、酸付加塩を形成する場合もある。そのような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸との酸付加塩、グルタミン酸、アスパラギン酸などの酸性アミノ酸との塩やアンモニウム塩が挙げられる。

本発明化合物(1)は、その基本骨格や基の特徴を利用して種々の方法を適用して製造できる。以下に代表的製法を示す。

なお、本発明化合物の中には、本出願人の別途出願に係るビスチアゾリジン化合物を製造する際に偶々副生物として得られ、その実施例を掲記し

ているが、下記一般法を適用して製造することも可能であり、またその方が好ましい。

第1製法



(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同じ意味を有し、 R^4 は水素原子以外の R^1 と同一の基を、 Z^1 はハロゲン原子を、 R^3 は水素原子又はエステル残基をそれぞれ意味する)

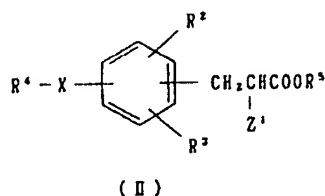
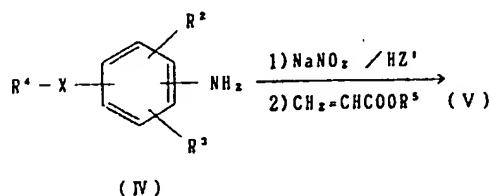
一般式 (I a) で示される本発明化合物は、式 (II) で示されるチオ尿素と反応させることにより製造される。一般式 (I b) で示される本発明の2,4-ジオキソチアゾリジン誘導体は化合物 (I a) あるいは化合物 (I a) の反応液を加水分解することにより製造される。

ここに、 Z^1 が示すハロゲン原子としてはヨウ素原子、臭素原子、塩素原子などが挙げられ、また R^3 が示すエステル残基としては低級アルキル基、ベンジル基などのアラルキル基などのエステルを形成しうる基であればよい。

前段の反応は、通常メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、メトキシエタノール、エトキシエタノールなどのアルコール類やジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなど反応に不活性な有機溶媒中に行なわれる。殊

感して適宜設定される。

なお、原料化合物 (II) は、以下のようにして入手することができる。



(反応式中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^3 、 X 及び Z^1 は前記の意味を有する)

すなわち、アニリン誘導体 (IV) (このものは、アニリン化合物として入手しうる場合と、対応するニトロ化合物を還元して得る場合がある) を、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸などのハロゲン

に次いで酸性加水分解工程に反応液をそのまま付すときなどを考慮すればアルコール類が好ましい。

原料化合物の使用量は、等モル反応であるから化合物 (II) と (III) とを等モルでよいが、入手が容易な化合物 (III) を過剰モルとしてもよい。

反応温度は、通常加熱下に行なわれ、殊に使用溶媒の還流温度下に行なうのが有利である。

反応に際し、反応により生成するハロゲン化水素酸をトラップする物質例えば酢酸ナトリウムや酢酸カリウムなどを添加するのが好ましい。

反応時間は、原料化合物の種類や反応条件などを考慮して適宜設定される。

反応生成物 (I a) は単離してもよく、あるいは反応液をそのまま次工程に付すこともできる。

後段の反応は、前段と同様の反応に不活性な溶媒、殊にアルコール類中で、過剰量の水及び酸、例えば塩酸や臭化水素酸などの強酸の存在下に通常加熱好ましくは加熱還流することにより行なわれる。

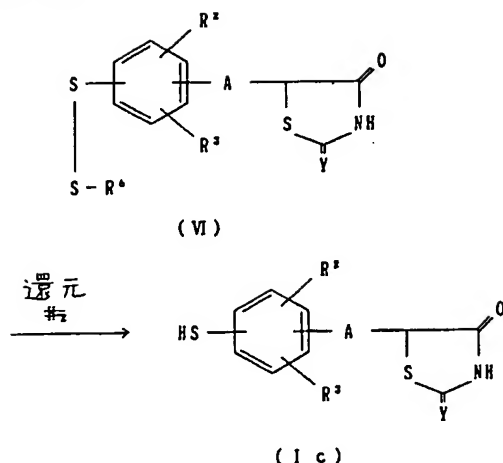
反応時間は原料化合物の種類、反応条件等を考

化水素酸の存在下に、亜硝酸^トナトリウム (V) などのジアゾ化剤でジアゾ化し、これに酸化銅 (I)、酸化銅 (II)、塩化銅 (II) などの銅触媒の存在下にアクリル^{又はその}酸エステルと反応させることにより原料化合物 (II) とすることができる。

なお、このジアゾ化反応の際 R^4 がアミノ置換アリール基であるアニリン誘導体 (IV) を使用するときは、後記実施例において明らかなように、ビス体の他、 R^4 がハロゲン置換アリール基や、シアノメチル置換アリール基である原料化合物 (II) が副生するので、この原料化合物 (II) を含む反応液をそのまま第1製法に付すと、対応する目的物が得られる。

従って、 R^4 がアミノ置換アリール基である目的化合物を製造するときは、 R^4 がニトロ置換アリール基である化合物 (IV) を原料として反応させた後、そのまま第1製法に付し、その後還元する方法が有利である。

第2製法

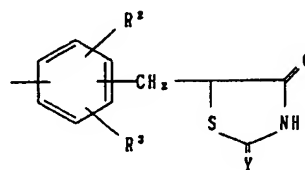


(反応式中、 R^1 、 R^2 、 A 及び Y は前記の意味を有し、 R^4 は有機基を意味する)

一般式(Ic)で示される本発明チオフェノール化合物は、一般式(VI)で示されるジスルフィドを還元することにより製造される。

従って、 R^4 が示す有機基は-S-S-結合を還元してチオフェノールとする反応を阻害しない

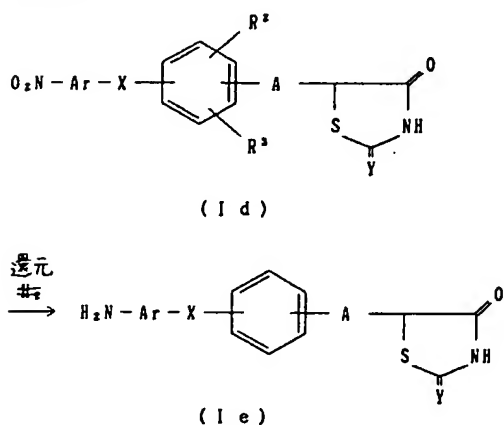
基であればいずれの有機基であってもかまわないが、目的物収量を上げ、無駄のない方法とするには R^4 が式



で示される基であるビス体を原料化合物(VI)とするのが好ましい。

反応は、ナトリウムボロハイドライド、リチウムアルミニウムハイドライドなどの金属水素化物による還元、アルコール類や酢酸などの反応が不活性な有機溶媒中ラネーニッケル、パラジウム炭素などを触媒とする接触還元あるいは亜鉛、鉄などの金属と酢酸、塩酸などの酸などによる化学還元することにより、行なわれる。

第3製法



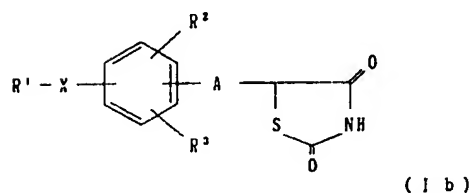
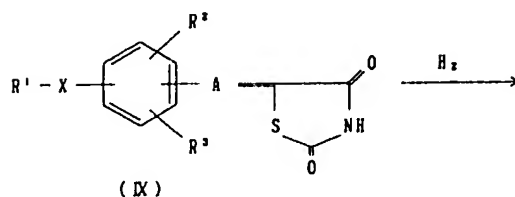
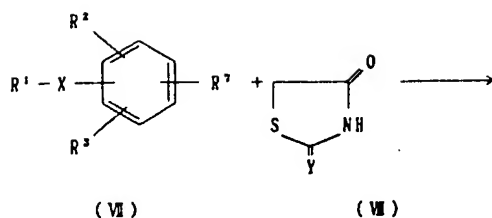
(反応式中 R^1 、 R^2 、 A 及び Y は前記の意味を有し、 Ar はアリール環を意味する。)

本発明化合物中一般式(Ie)で示される化合物は前記の通り、一般式(Id)で示されるニトロ化合物を還元することにより製造できる。還元は第2製法の接触還元や化学還元で同様に行なわれる。

その他の製造法

本発明化合物中、モノ若しくはジ低級アルキルアミンが置換したアリール基を有する化合物は、第3製法で得られたアミノ置換アリール基を有する化合物と低級アルキルハライドや低級アルキルスルホネートとを常法によりNアルキル化することにより製造できる。

また、本発明化合物中、2,4-ジオキソチアゾリジン化合物(Ib)は対応するアルデヒド又はケトン(VI)と、2,4-ジオキソチアゾリジン(VII)とを、ピロリジン、ナトリウムアルコール、酢酸ナトリウムなどの塩基触媒又は三フッ化ホウ素、四塩化チタンなどのルイス酸触媒の存在下に脱水縮合させた後、パラジウム炭素などの触媒の存在下に接触水素化することによっても製造することができる(次式参照)。



(反応式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 及び A は前記の意味を有し、 R^4 は式 A^1-CHO 又は $A^2-C(=O)-R^5$ で

示される基を、ここに A^1 は単結合又は炭素数

数1乃至5個の低級アルキル基を、 A^2 は単結合又は炭素数1乃至4個の低級アルキレン基を、 R^5 は炭素数が1乃至5個の低級アルキル基を意味する)

また、本発明化合物は、第2製法で得られたチオフェノール化合物を原料として R^1-X で示されるハライドを塩基の存在下に反応させるチオエーテル製造の常法によって製造することもできる。

このようにして製造された本発明化合物(I)は、遊離のままあるいは塩として単離され、精製される。単離、精製は、抽出、結晶化、再結晶、各種カラムクロマトグラフィー、特にシリカゲルカラムクロマトグラフィーなど通常の化学操作を適用することにより行なわれる。

(発明の効果)

本発明化合物(I)及びその塩は、インスリン感受性増強作用に基づく優れた血糖低下作用を有し、低毒性であり、糖尿病殊に非インスリン依存型真性糖尿病(Ⅱ型)や、糖尿病の各種合併症の予防治療剤やインスリンとの併用薬剤として有用

である。

本発明のインスリン感受性も増強作用に基づく血糖低下作用は以下の試験法によって確認されたものである。

血糖低下活性

4-5wの雄性kkマウスを日本クレアより入手した。動物は高カロリー食(CMF、オリエンタル酵母)で個別飼育し体重40g前後のものを用いて試験した。血糖値の測定は尾静脈より10 μ lの血液を採取し、0.33Nの過塩素酸100 μ lで除蛋白後、遠心分離を行い上澄相のグルコースをグルコースオキシダーゼ法を用いて測定した。血糖が200mg/dl以上の動物6匹を1群として試験に供した。

薬剤は0.5%メチルセルロースに懸濁し4日間毎日経口投与を行なった。薬剤投与前および5日目に尾静脈より血液を採取し上記の方法により血糖を測定した。血糖低下活性は薬剤投与前に対する低下率で表わし、有意の限界値 $p=0.05$ として統計学的に評価した。

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

*** $p < 0.001$

その結果、本発明化合物は10~300mg/kgの範囲で効果が認められた。

一般式(I)で示された化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体状の非毒性医薬用物質が挙げられる。これらの例としては、たとえば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等や他常用のものが例示される。

製剤は従来のスルホニルウレア剤などの合成血糖低下剤と同様、インスリン注射などの煩雑さを避けるために、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、丸剤などの経口投与製剤とするのが有利

であるが、注射剤、坐剤、貼付剤（口腔内を含む）や経鼻剤などの非経口投与製剤とすることも可能である。

本発明化合物の臨床的投与量は、適応される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜設定されるが、通常成人1日当り経口投与で10～2000mgであり、これを1回あるいは2回～数回に分けて投与する。

（実施例）

以下に実施例を掲記し本発明を更に詳細に説明する。

なお、本発明原料化合物中には新規な物質も含まれており、その製法を参考例に示す。

また、原料化合物の製法及び本発明化合物の製法を一連で処理したものについては実施例に合わせて記載する。

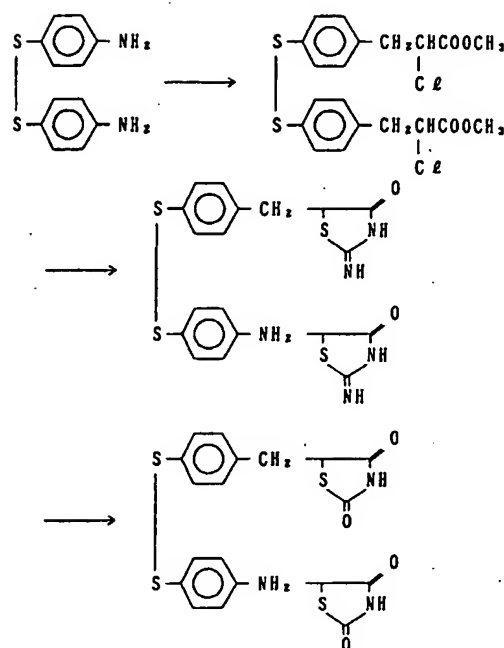
参考例1

(0.217 モル)の水(45 ml)溶液をゆっくりと滴下して、30分間攪拌した。さらにアクリル酸メチル124 ml (1.38モル)を加えて、酸化銅(I)約0.7gを徐々に添加した後、室温で3時間攪拌した。反応終了後、2層となった反応液を分離し、下(有機)層を減圧下濃縮し、上(水)層からエーテルで抽出した。この濃縮液と抽出液を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン：クロロホルム=1：1での溶出分から9.00g (20.0%)のビス〔4-(2-クロロ-2-メトキシカルボニルエチル)フェニル〕ジスルフィド(化合物A)を得た。なお、n-ヘキサン：クロロホルム=2：1での溶出分から2.75g (7.5%)の副生物として4-クロロ-4'-(2-クロロ-2-メトキシカルボニルエチル)ジフェニルジスルフィド(化合物B)を得た。

化合物A

理化学的性状

特開平4-66579(7)



(I) 4,4'-ジチオアニリン24.35 g (0.098モル)をアセトン180 mlとメタノール100 mlに溶解し、純水100 mlと濃塩酸55 mlを加えた。この溶液に、氷冷下、亜硝酸ナトリウム15 g

融点 油状

質量分析値 (m/z) : 458(M⁺)

EI 460(M⁺+2)

462(M⁺+4)

核磁気共鳴スペクトル (CDC₂, TMS 内部標準)

δ : 3.18(2H, dd, -CHH-)

3.35(2H, dd, -CHH-)

3.72(6H, s, -OCH₃)

4.39(2H, t, -CH-)

7.12(4H, d, フェニル)

7.40(4H, d, フェニル)

化合物B

理化学的性状

融点 油状

質量分析値 (m/z) : 372(M⁺)

374(M⁺+2)

376(M⁺+4)

核磁気共鳴スペクトル (CDC₂, TMS 内部標準)

δ : 3.14(1H, dd, -CHH-)

3.34(1H, dd, -CHH-)

3.73(3H, s, -OCH₃)
4.22(1H, t, -CH-)
7.18(2H, d, フェニル)
7.29(2H, d, フェニル)
7.42(4H, d, フェニル)

(2) ビス〔4-(2-クロロ-2-メトキシカルボニルエチル)フェニル〕ジスルフィド 8.7 g (0.019モル) とチオウレア 3.46 g (0.046モル) と酢酸ナトリウム 3.73 g (0.046モル) のエタノール (200 ml) 溶液を63時間加熱還流した。反応終了後、生成した沈澱物をろ取し、エタノール、水、エタノール、酢酸エチルで順次洗浄した。減圧乾燥して、8.75 g (97%) のビス〔4-(2-イミノ-4-オキソ-5-チアゾリジニル)メチル〕フェニル〕ジスルフィドを得た。

理化学的性状

融点 235-237℃

質量分析値 (m/z) : 475(M⁺ +1)

FAB(POS)

核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO, TMS 内部標準)

δ : 2.89(1H, dd, -CHH-)
3.34(1H, dd, -CHH-)
4.55(1H, dd, -CH-)
7.20(2H, d, フェニル)
7.40(2H, d, フェニル)
8.66(1H, br, NH)
8.88(1H, br, NH)

(3) ビス〔4-(2-イミノ-4-オキソ-5-チアゾリジニル)メチル〕フェニル〕ジスルフィド 8.65 g (0.018モル) に、エタノール 100 ml と純水 100 ml と濃塩酸 100 ml を加えて、16時間加熱還流した。反応液を冷却し、炭酸水素ナトリウムで中和後、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残留物をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 1) で精製して、5.96 g (69%) のビス〔4-(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル〕フェニル〕ジスルフィドを得た。

理化学的性状

融点 73-74℃

元素分析値 (C₂₀H₁₆N₂O₄S₂として) 476.622

C(X) H(X) N(X) S(X)

理論値 50.40 3.34 5.88 26.91

実験値 50.49 3.48 5.65 26.80

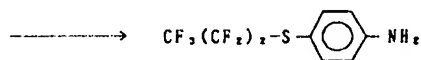
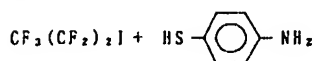
質量分析値 (m/z) : 475(M-1)

Neg

核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO, TMS 内部標準)

δ : 3.03(2H, dd, -CHH-)
3.52(2H, dd, -CHH-)
4.84(2H, dd, -CH-)
7.18(4H, d, フェニル)
7.40(4H, d, フェニル)
12.0 (2H, brs, NH)

参考例 2



4-アミノチオフェノール 2.5 g (0.02 モル) の

ジメチルホルムアミド (90 ml) 溶液にヨウ化 n-ヘプタフロプロピル 5.92 g (0.02 モル) と炭酸カリウム 2.76 g (0.02 モル) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応終了後、不溶物をろ去した。ろ液の溶媒を留去して得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン) で精製して、4.8 g (82%) の 4-(1,1,2,2,3,3,3-ヘプタフロプロピル)チオ)アニリンを黄色油状物として得た。

理化学的性状

融点 油状

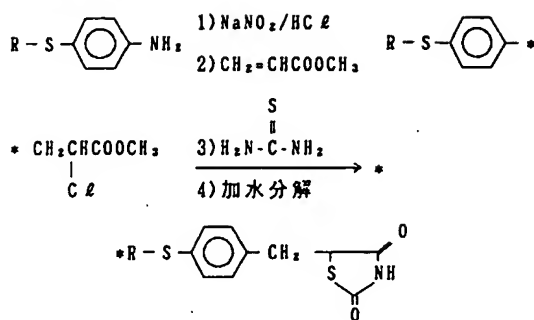
質量分析値 (m/z) : 293(M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 3.93(2H, br, NH₂)
6.64(2H, d, フェニル)
7.40(2H, d, フェニル)

同様に、4-(2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフロプロピル)チオ)アニリン (2.2, 3.3, 4.4, 5.5, 6.6, 7.7, 8.8, 8-ペンタデカフロプロオキチル) を得た。
[同様に、4-(2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフロプロピル)チオ)アニリン (2.2, 3.3, 4.4, 5.5, 6.6, 7.7, 8.8, 8-ペンタデカフロプロオキチル) を得た。]

実施例 1 ~ 5

実施例 1 (R=C₁₀H₂₁)

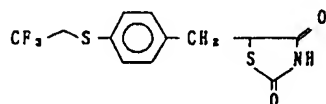
4-デシルチオアニリン 4.0 g (0.015モル) のアセトン (104 ml) 溶液に純水 (20.8 ml) と塩酸 (4.2 ml) を加えた。さらに、氷冷下、亜硝酸ナトリウム 1.1 g (0.016モル) の水 (3 ml) 溶液を滴下し、30分間攪拌した。この溶液にアクリル酸メチル 9.5 ml (0.105モル) を加え、酸化銅 (I) 約 0.5 g を徐々に添加した後、室温で 18 時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残

質量分析値 (m/z) : 379 (M⁺)

EI

核磁気共鳴スペクトル (CDC l₃, TMS 内部標準)

- δ : 0.88 (3H, t, -CH₃)
 1.1 ~ 1.8 (16H, m, -(CH₂)₈-)
 2.91 (2H, t, -CH₂S-)
 3.09 (1H, dd, -CHH-)
 3.50 (1H, dd, -CHH-)
 4.51 (1H, dd, -CH-)
 7.12 (2H, d, フェニル)
 7.27 (2H, d, フェニル)
 8.54 (1H, br, NH)

実施例 2 (R=CH₂CF₃)

5-[p-(2,2,2-トリフロロエチル)チオ]ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン
 原料化合物: 4-(2,2,2-トリフロロエチル)チオ]アニリン

留物 (5.22 g) をエタノール (35 ml) に溶解し、チオウレア 1.15 g (0.015モル) と酢酸ナトリウム 1.24 g (0.015モル) を加えて、50時間加熱還流した。反応終了後、生成した沈澱物をろ取り、エタノール、n-ヘキサンで洗浄した。減圧乾燥して得た白色粉末 (2.84 g) にエタノール (80 ml) と 6N-塩酸 (80 ml) を加え、6時間加熱還流した。反応液を冷却後、炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残渣を n-ヘキサンから結晶化して、2.23 g (39%) の 5-[p-(デシルチオ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンを白色結晶として得た。

理化学的性状

融点 82-83 °C n-ヘキサン

元素分析値 (C₂₀H₂₂NO₂S₂ として)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
理論値	63.28	7.70	3.69	16.90
実験値	63.25	7.67	3.63	16.83

理化学的性状

融点 89-91 °C n-ヘキサントルエン

元素分析値 (C₁₂H₁₀NO₂S₂F₃ として)

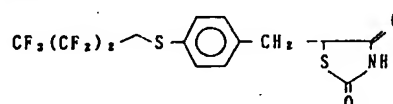
	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	F(%)
理論値	44.85	3.14	4.36	19.96	17.74
実験値	44.83	3.10	4.28	20.02	17.24

質量分析値 (m/z) : 321 (M⁺)

EI

核磁気共鳴スペクトル (CDC l₃, TMS 内部標準)

- δ : 3.14 (1H, dd, -CHH-)
 3.44 (2H, q, CF₃CH₂-)
 3.52 (1H, dd, -CHH-)
 4.53 (1H, dd, -CH-)
 7.39 (2H, d, フェニル)
 7.53 (2H, d, フェニル)
 8.40 (1H, br, NH)

実施例 3 (R=CH₂(CF₂)₂CF₃)

5 - [p - (2,2,3,3,4,4,4 - ヘプタフロロブチル) チオ) ベンジル] チアゾリジン-2,4 - ジオン

原料化合物: 4 - (2,2,3,3,4,4,4 - ヘプタフロブチル) チオ) アニリン

理化学的性状

融点 116-117℃ n - ヘキサノール-エーテル

元素分析値 (C₁₄H₁₀NO₂S₂F₇ として)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	F(%)
理論値	39.91	2.39	3.32	15.22	31.56
実験値	39.80	2.36	3.26	15.35	30.94

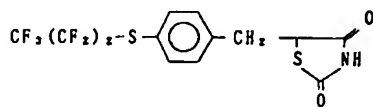
質量分析値(m/z): 421(M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDC l₂, TMS 内部標準)

δ: 3.14(1H, dd, -CHH-)
3.49(2H, t, CF₃CH₂-)
3.56(1H, dd, -CHH-)
4.53(1H, dd, -CH-)
7.20(2H, d, フェニル)
7.46(2H, d, フェニル)
8.43(1H, br, NH)

3.50(1H, dd, -CHH-)
4.51(1H, dd, -CH-)
7.26(2H, d, フェニル)
7.40(2H, d, フェニル)
7.96(1H, br, NH)

実施例 5 (R = (CF₃)₂CF₂)



5 - [p - (1,1,2,2,3,3,3 - ヘプタフロロブチル) チオ) ベンジル] チアゾリジン-2,4 - ジオン

原料化合物: 4 - (1,1,2,2,3,3,3 - ヘプタフロブチル) チオ) アニリン

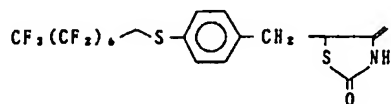
理化学的性状

融点 135-136℃ n - ヘキサノール-エーテル

元素分析値 (C₁₄H₉NO₂S₂F₇ として)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	F(%)
理論値	38.33	1.98	3.44	15.74	32.65
実験値	38.25	1.81	3.39	16.39	32.63

実施例 4 (R = CH₂(CF₂)₆CF₃)



5 - [p - (2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8 - ペンタデカフロオクチル) チオ) ベンジル] チアゾリジン-2,4 - ジオン

原料化合物: 4 - (2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8 - ペンタデカフロオクチル) チオ) アニリン

理化学的性状

融点 117-119℃ n - ヘキサノール-エーテル

元素分析値 (C₁₈H₁₀NO₂S₂F₁₅ として)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	F(%)
理論値	34.79	1.62	2.25	10.32	45.86
実験値	34.51	1.52	2.52	11.02	45.87

質量分析値(m/z): 621(M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDC l₂, TMS 内部標準)

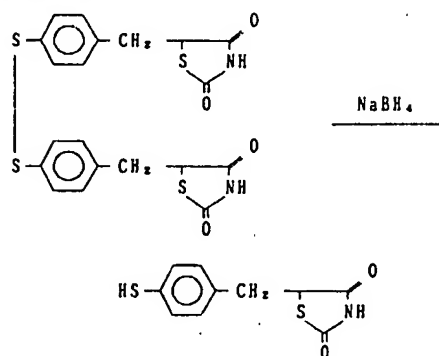
δ: 3.14(1H, dd, -CHH-)
3.48(2H, t, CF₂CH₂-)

質量分析値(m/z): 407(M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO, TMS 内部標準)

δ: 3.20(1H, dd, -CHH-)
3.48(1H, dd, -CHH-)
4.95(1H, dd, -CH-)
7.38(2H, d, フェニル)
7.63(2H, d, フェニル)
12.08(1H, br, NH)

実施例 6



ビス (4 - (2,4 - ジオキソ - 5 - チアゾリジンル) メチル) フェニル) ジスルフィド 18.37 g

(0.039モル)のエタノール(180 ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム2.92g(0.077モル)を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、水と1N塩酸を加え、エーテルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残留物をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製し、さらにカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、3.05g(16%)の5-(4-メルカプトベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオンを得た。

理学的性状

融点 84.5-85 °C

元素分析値(C₁₀H₉N₃O₂S₂として)

	C(X)	H(X)	N(X)	S(X)
理論値	50.19	3.79	5.85	26.80
実験値	50.38	3.87	5.62	26.58

質量分析値(m/z): 239(M⁺)

核磁気共鳴スペクトル(d₆-DMSO, TMS 内部標準)

δ: 3.04(1H, dd, -CHH-)

4,4'-ジアミノジフェニルスルフィド21.6g(0.1モル)、メタノール200 mlに溶解し、濃塩酸100 mlを加えた後0°Cに冷却した。かきまぜながら、亜硝酸ナトリウム13.8g(0.2モル)の飽和水溶液を10°C以下で滴下した。反応終了後、アクリル酸メチル300gを加え、酸化銅(I)10gを徐々に加え、1夜室温に放置した。窒素ガス発生を終了を確認した後、減圧にて乾固した。残渣を水1ℓエーテル2ℓに溶かし、エーテル層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、エーテルを留去した。残渣をエタノール200 mlに溶かし、チオ尿素15.2g(0.2モル)、酢酸ナトリウム16.5g(0.2モル)を加えて、140°Cの油浴上15時間加熱攪拌した後、4N-塩酸100 mlを加えて、更に140°Cの油浴上15時間加熱攪拌した。減圧下にエタノールを留去し、水500 ml、酢酸エチル500 mlを加えて酢酸エチル層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、酢酸エチルを留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し(溶

3.31(1H, dd, -CHH-)

4.85(1H, dd, -CH-)

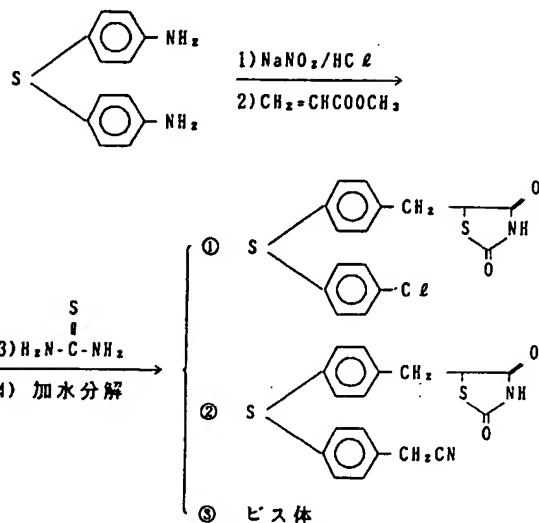
5.33(1H, br, SH)

7.07(2H, d, フェニル)

7.21(2H, d, フェニル)

12.01(1H, br, NH)

実施例7



融液: 2%のメタノールを含んだクロロホルム)、Rf=0.55の溶出分を集めて、5-((p-クロロフェニル)チオ)ベンジル)-2,4-ジオキソチアゾリジン(化合物C)2gを得た。

次に、Rf=0.39の溶出分を集めて5-(p-(シアノメチル)フェニル)チオ)ベンジル)-2,4-ジオキソチアゾリジン(化合物D)0.5gを得た。

なお、Rf=0.09の溶出分からビス体を得た。

化合物C

理化学的性状

Rf=0.55

融点 118-120 °C エーテル

元素分析値(C₁₆H₁₂N₄O₂S₂として) 349.862

C(X) H(X) N(X) S(X) Cl(X)

理論値 54.93 3.46 4.00 18.33 10.13

実験値 55.23 3.55 3.83 18.35 10.10

質量分析値(m/z): 348(M-1)

Neg

核磁気共鳴スペクトル(CDCℓ₂, TMS 内部標準)


δ : 3.10 (1H, dd, -CHH-)
 3.55 (1H, dd, -CHH-)
 4.51 (1H, dd, -CH-)
 7.1 ~ 7.4 (8H, m, フェニル)
 8.90 (1H, br, NH)

化合物 D

理化学的性状

Rf = 0.39

質量分析値(m/z) : 354(M⁺), 238赤外線吸収スペクトル(KBr) cm^{-1} :W 2260 cm^{-1} (C≡N)核磁気共鳴スペクトル (d_6 -DMSO, TMS 内部標準)

δ : 3.15 (1H, dd, -CHH-)

4.05 (2H, s, N≡C-CH₂-)

4.94 (1H, dd, -CH-)

7.2 ~ 7.4 (8H, m, フェニル)

12.1 (1H, br, NH)

実施例 8

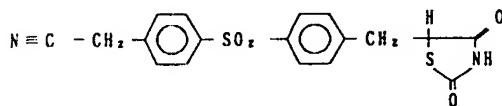
4,4'-ジアミノジフェニルスルホンを原料と

4.96 (1H, dd, -CH-)

7.48 ~ 8.1 (8H, m, フェニル)

12.10 (1H, br, NH)

化合物 F



5-(p-[p-(シアノメチル)フェニル]
 スルホニル]ベンジル)-2,4-ジオキソチアゾリ
 ジン

原料化合物 : 4,4'-ジアミノジフェニルスルホ
 ン

理化学的性状

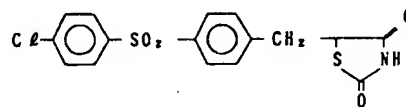
Rf = 0.16

融点 樹脂状

元素分析値(C₁₈H₁₄N₄O₄S₂ として)質量分析値(m/z) : 386(M⁺), 270赤外線吸収スペクトル(KBr) cm^{-1} :W 2254 cm^{-1} (C≡N)核磁気共鳴スペクトル (d_6 -DMSO, TMS 内部標準)

して、実施例 7 と同様にして以下の化合物 E 及び
 F を得た。

化合物 E



5-(p-(p-(p-クロロフェニル)スルホニ
 ル)ベンジル)-2,4-ジオキソチアゾリジン

理化学的性状

Rf = 0.27

融点 183-5℃ メタノール

元素分析値(C₁₈H₁₂NO₄S₂Cl として) 381.860

C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%)

理論値 50.33 3.17 3.67 16.79 9.28


実験値 50.51 3.27 3.53 16.71 9.27

質量分析値(m/z) : 382(M+1)

Pos

核磁気共鳴スペクトル (d_6 -DMSO, TMS 内部標準) δ : 3.24 (1H, dd, -CHH-)

3.50 (1H, dd, -CHH-)

δ : 3.46 (1H, dd, -CHH-)

4.18 (2H, s, N≡C-CH₂-)

4.95 (1H, dd, -CH-)

7.5 ~ 8.1 (8H, m, フェニル)

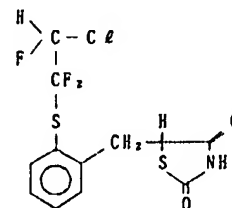
12.1 (1H, br, NH)

なお、Rf = 0.03 からビス体を得た。

実施例 9 ~ 11

実施例 7 と同様にして以下の化合物を得た。

実施例 9



5-(o-(2-クロロ-1,1,2-トリフ
 ロエチル)チオ)ベンジル)チアゾリジン-2,4-
 ジオン

原料化合物 : o-(2-クロロ-1,1,2-トリ

フロロエチル)チオ)アニリン

理化学的性状

Rf = 0.35

融点 油状

元素分析値 (C₁₂H₉NO₂S₂Cl₂として) 355.789

C(X) H(X) N(X) S(X) Cl(X) F(X)

理論値 40.51 2.55 3.94 18.03 9.96 16.02

実験値 40.55 2.69 3.93 18.08 9.97 15.79

質量分析値(m/z) : 354(M-1), 356(M+1)

Neg

核磁気共鳴スペクトル (CDC₂, TMS 内部標準)

δ : 3.40(1H, dd, -CHH-)

3.96(1H, dd, -CHH-)

4.65(1H, dd, -CH-)

5.80~6.55(1H, m, F-CH-Cl)

7.25~7.85(4H, m, フェニル)

9.05(1H, br, NH)

Neg

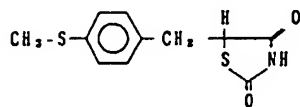
核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO, TMS 内部標準)δ : 3.37(3H, s, -CH₃)

4.90(1H, dd, -CH-)

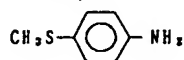
8.02(2H, s, フェニル)

12.26(1H, brs, NH)

実施例 11

5-(p-メチルチオベンジル)チアゾリジン
-2,4-ジオン

原料化合物: p-メチルチオアニリン



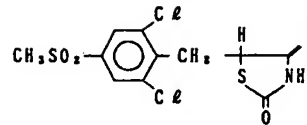
理化学的性状

Rf = 0.36

融点 91-93℃ エーテル

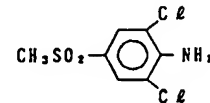
元素分析値 (C₁₁H₁₁NO₂S₂として) 253.346

実施例 10



5-(2,6-ジクロロ-4-(メチルスルホニル)ベンジル)-2,4-ジオキソチアゾリジン

原料化合物: 2,6-ジクロロ-4-(メチルスルホニル)アニリン



理化学的性状

Rf = 0.24

融点 195-199℃ メタノール

元素分析値 (C₁₁H₉NO₂S₂Cl₂として) 354.234

C(X) H(X) N(X) S(X) Cl(X)

理論値 37.30 2.56 3.95 18.10 20.02

実験値 37.40 2.57 3.99 17.13 20.58

質量分析値(m/z) : 352(M-1), 354(M+1)

C(X) H(X) N(X) S(X)

理論値 52.15 4.38 5.53 25.31

実験値 51.92 4.28 5.61 25.20

質量分析値(m/z) : 253(M⁺), 137核磁気共鳴スペクトル (CDC₂, TMS 内部標準)

δ : 3.12(1H, dd, -CHH-)

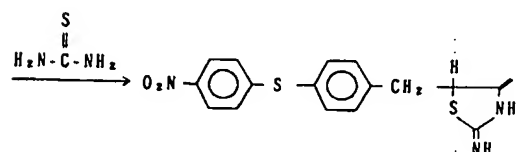
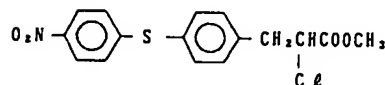
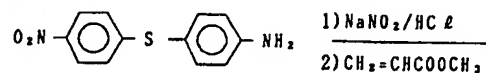
3.47(1H, dd, -CHH-)

4.51(1H, dd, -CH-)

7.05~7.45(4H, m, フェニル)

9.14(1H, br, NH)

実施例 12



4-(p-ニトロフェニルチオ)アニリン24.6 g (0.1モル)をメタノール200 mlに溶かし、濃塩酸35 mlを加えた後、0℃に冷却した。かきまぜながら、亜硝酸ナトリウム7 g (0.1モル)の飽和水溶液を10℃以下で滴下した。反応終了後、アクリル酸メチル60 gを加え、酸化銅(I) 1.0 gを徐々に加えて、1夜室温に放置した。窒素ガス発生を終了を確認した後、減圧にて乾固した。残渣を水500 ml、エタノール500 mlに溶かし、エーテル層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、エーテルを留去した。残渣をエタノール100 mlに溶かし、チオ尿素7.6 g (0.1モル)、酢酸ナトリウム7.6 g (0.1モル)を加えて、140℃の油浴上で15時間加熱攪拌した。析出した沈澱を濾取し、メタノール及び水で十分に洗浄した後乾燥して粗製の2-イミノ-5-(p-(p-ニトロフェニル)チオ)ベンジル)-4-オキソチアゾリジン18 gを得た。

理化学的性状

質量分析値(m/z) : 358(M-1)

結晶を濾取し、メタノールで洗浄して5-(p-(p-ニトロフェニル)チオ)ベンジル)-2,4-ジオキソチアゾリジン8 gを得た。

理化学的性状

融点 81-2℃ メタノール

元素分析値 (C₁₈H₁₂N₂O₄S₂として) 360.414

C(%) H(%) N(%) S(%)

理論値 53.32 3.36 7.77 17.79

実験値 53.25 3.27 7.66 17.74

質量分析値(m/z) : 359(M-1)

Neg

核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO, TMS 内部標準)

δ : 3.26(1H, dd, -CHH-)

3.46(1H, dd, -CHH-)

4.94(1H, dd, -CH-)

7.16~8.18 (8H, m, フェニル)

12.09 (1H, br, NH)

Neg

核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO, TMS 内部標準)

δ : 3.02(1H, dd, -CHH-)

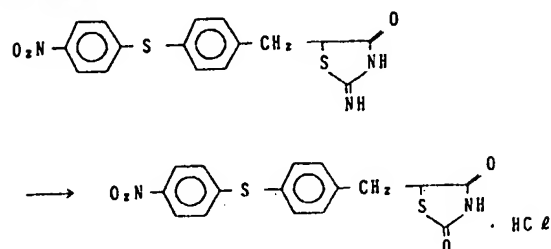
3.45(1H, dd, -CHH-)

4.63(1H, dd, -CH-)

7.3~8.2 (8H, m, フェニル)

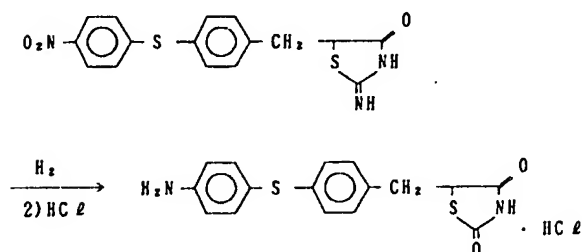
8.97(2H, br, NH)

実施例 13



実施例 12 で得た粗製の 2-イミノ-5-(p-(p-ニトロフェニル)チオ)ベンジル)-4-オキソチアゾリジン 10 g をエタノール 50 ml、4N-塩酸 50 ml を加えて、140℃の油浴上 15 時間加熱攪拌した。室温に冷却後、析出した

実施例 14



実施例 12 で得た 2-イミノ-5-(p-(p-ニトロフェニル)チオ)ベンジル)-4-オキソチアゾリジン 3.6 g (0.01モル)、を酢酸 100 ml 中、ラネーニッケル 1 ml を用いて接触水素化し、ラネーニッケルを濾別後、濃塩酸 1 ml を加えて、減圧にて酢酸を留去した。残った結晶性の残渣をイソプロパノールで処理して、5-(p-(p-アミノフェニル)チオ)ベンジル)-2,4-ジオキソチアゾリジン塩酸塩 2.5 g を得た。

理化学的性状

融点 135-143℃ イソプロパノール

特開平4-66579(15)

手続補正書



平成3年2月2日

元素分析値 (C₁₄H₁₃N₂O₂S₂Cl₂として)

C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%)

理論値 52.38 4.12 7.64 17.48 9.66

実験値 52.40 4.12 7.55 17.20 9.65

質量分析値(m/z) : 331(M+1)

Pos

核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO, TMS 内部標準)

δ : 3.10(1H, dd, -CHH-)

3.36(1H, dd, -CHH-)

4.88(1H, dd, -CH-)

8.2 ~ 8.4(8H, m, フェニル)

12.1(1H, brs, NH)

特許出願人 山之内製薬株式会社

代理人 弁理士 長井省三

弁理士 森田 拓

特許庁長官 植松 敏 殿

1. 事件の表示 平成2年特許願第176955号

2. 発明の名称 テアゾリジン誘導体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

名 称 (667) 山之内製薬株式会社

代表者 森 岡 茂 夫

4. 代 理 人

住 所 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号

山之内製薬株式会社 特許部内

氏 名 (8920) 長 井 省 三



5. 補正命令の日付 自 発

6. 補正により増加する請求項の数 なし

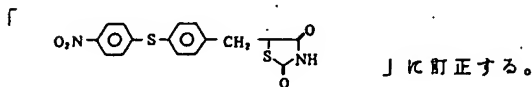
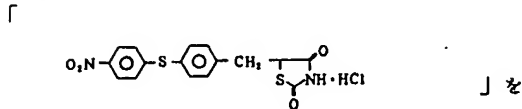
7. 補正の対象 明細書の「発明の詳細な説明」の欄

8. 補正の内容

方式
審 査



明細書第52頁実施例53の目的化合物の化学式



以 上